# دراسة مقارنة للتأثيرات الوقائية بين مستحضري يوري ستون® و رواتنكس® على السمية الكلوية المحدثة بالأميكاسين في الأرانب

د. اليسع رستناوي[1]، د. خالد كريج[2]، عبد الوهاب الجيجان[3]، عبد المعز زقزوق[3]، عبد الرحيم سالمة[3]، أحمد تليتي[3]، أ.د. أحمد زاهي الشواف[4]

**الملخص**

تهدف الدراسة إلى مقارنة فعالية كل من يوري ستون® ورواتنكس® (مستحضرين نباتيين متعددي المكونات) في الوقاية من السمية الكلوية الناتجة عن الأميكاسين في الأرانب. قُسمت 24 أرنباً إلى 4 مجموعات: 1- المجموعة الشاهدة (CTRL)؛ 2- المجموعة المرضية (AMK): جُرعت أفرادها بالأميكاسين (100 مغ/كغ، حقن داخل الصفاق يومياً لمدة 7 أيام)؛ 3- المجموعة العلاجية الأولى (URI): جُرعت أفرادها يوري ستون® (100 مغ/كغ، عن طريق الفم لمدة 14 يوماً)؛ 4- المجموعة العلاجية الثانية (ROWA): جُرعت أفرادها رواتنكس® (100 مغ/كغ، عن طريق الفم لمدة 14 يوماً). أعطي الأميكاسين يومياً خلال الأسبوع الأخير مع كلتا مجموعتي العلاج. أدى إعطاء الأميكاسين إلى سمية كلوية ملحوظة، تجلت في ارتفاع مستويات الكرياتينين واليوريا بنسبة 6.3 و4 أضعاف، على التوالي، مقارنةً بالشاهد، فضلاً عن الأذية النسيجية الواضحة (تنخر كبيبي ونبيبي). أظهر دواء يوري ستون®، الحاوي على مستخلصات العرعر الشائع وعنب الدب وذيل الحصان والخلة، تحسناً خفيفاً في موجودات التشريح المرضي، وانخفاض مستويات الكرياتينين واليوريا بنسبة 11.3% و23%، على التوالي، مقارنةً بالمجموعة المرضية. أظهر دواء رواتنكس®، الحاوي على مركبات تربينية، فعالية أفضل في الوقاية الكلوية حيث أبدى تحسناً شبه كامل للأذية النسيجية وانخفضت مستويات اليوريا والكرياتينين بنسبة 76.7% و57.4%، على التوالي، مقارنةً بالمجموعة المرضية، تشير هذه النتائج إلى امتلاك رواتنكس® فعالية أكبر الوقاية من السمية الكلوية المحدثة بالأميكاسين.

**الكلمات المفتاحية:** السمية الكلوية، أميكاسين، رواتنكس®، يوري ستون®.

1 مدرس، رئيس قسم الأدوية والسموم، كلية الصيدلة، الجامعة الوطنية الخاصة، حماه، سوريا.

2 عضو هيئة فنية، قسم الأدوية والسموم، كلية الطب البيطري، جامعة حماه، حماه، سوريا.

3 صيدلي، كلية الصيدلة، الجامعة الوطنية الخاصة، حماه، سوريا.

4 أستاذ دكتور، رئيس قسم التشريح المرضي، كلية طب الأسنان، الجامعة الوطنية الخاصة، حماه، سوريا.

# A Comparative Study of the Protective Effects of Uristone® and Rowatinex® on Amikacin-induced Nephrotoxicity in Rabbits

Dr. Alyasaa Rastanawi[1], Dr. Khaled Krej[2], Abdulwahhab Al-Jejan[3], Abdulmuizz Zakzouk[3], Abdulrahim Salmeh[3], Ahmed Thleteh[3], Prof. Dr. Ahmed Zahy Al-Shawwaf[4]

## ABSTRACT

This study aimed to compare the efficacy of UriStone® and Rowatinex® (two multi-component herbal preparations) in preventing amikacin-induced nephrotoxicity in rabbits. Twenty-four rabbits were divided into 4 groups: 1) Control group (CTRL); 2) Model group (AMK): received amikacin (100 mg/kg, i.p., daily for 7 days); 3) Treatment group I (URI): received UriStone® (100 mg/kg p.o., for 14 days); and 4) Treatment group 2 (ROWA): received Rowatinex® (100 mg/kg orally for 14 days). Amikacin was administered daily during the last week of both treatment groups. Administration of amikacin resulted in marked nephrotoxicity, manifested by a 6.3- and 4-fold increase in creatinine and urea levels, respectively, compared to CTRL, as well as marked tissue damage (glomerular and tubular necrosis). UriStone®, containing extracts of *juniper communis, uva ursi, equisetum arvense*, and *ammi visnaga*, showed a slight improvement in histopathological findings and a decrease in creatinine and urea levels of 11.3% and 23%, respectively, compared to AMK. Rowatinex®, containing terpene compounds, demonstrated greater nephroprotective efficacy, showing near-complete improvement in tissue damage and a 76.7% and 57.4% decrease in urea and creatinine levels, respectively, compared to AMK. These results indicate that Rowatinex® is more effective in protection against amikacin-induced nephrotoxicity.

**KEYWORDS:** Amikacin; Nephrotoxicity; Rowatinex®; UriStone®.

1 Assistant professor, Pharmacology & Toxicology Department, Faculty of Pharmacy, Al-Wataniya private university, Hama, Syria.

2 Lecturer, Pharmacology & Toxicology Department, Faculty of Veterinary, Hama University, Hama, Syria.

3 Pharmacist, Faculty of Pharmacy, Al-Wataniya private university, Hama, Syria.

4 Professor, Histopathology Department, Faculty of Dentistry, Al-Wataniya private university, Hama, Syria.

## 1. مقدمة

تعتبر الكلية عضو شديد الأهمية كونها تحافظ على التوازن الفيزيولوجي من خلال ترشيح الدم، تنظيم توازن الشوارد والتوازن الحمضي الأساسي، وإخراج الفضلات الاستقلابية. يقوم النفرون، وهو الوحدة البنائية والوظيفية للكلية، بإزالة المركبات النيتروجينية، وخاصةً اليوريا والكرياتينين، اللذان يُعتبران كمؤشرين سريريين رئيسيين لتقييم وظيفة الكلية [1]. يشير الارتفاع الملحوظ في هذه المؤشرات الكيميائية الحيوية عادةً إلى الانخفاض في تصفية الكلية clearance، مما يشير لوجود أذية كامنة في نسيج الكلية أو تراجع كفاءة الترشيح. ونتيجةً لذلك، يعد قياس مستويات اليوريا والكرياتينين في الدم أمراً بالغ الأهمية للكشف المبكر عن عدم الكفاءة (القصور) الكلوي renal insufficiency وتقييم تطور أمراض الكلية [2].

تعتبر الأذية الكلوية الناتجة عن الأدوية (Drug-induced Kidney Injury; DIKI) مشكلة سريرية منتشرة نسبياً، حيث تشكل نسبة كبيرة من حالات الإصابة بالأذية الكلوية الحادة ( Acute Kidney Injury; AKI) في كل من العيادات الخارجية والمستشفيات [3]. وتتصف الكلية بحساسيتها الشديدة للتأثيرات السامة نظراً للتروية الدموية الكبيرة ودورها في تركيز مختلف المواد الغريبة داخل تجويف النبيبات الكلوية [4]. تشير البيانات السريرية الحديثة إلى أن الأدوية مسؤولة عن حوالي 15% من حالات الأذية الكلوية الحادة، وترتفع هذه النسبة إلى ما يقرب من 60% لدى المرضى ذوي الحالات

الحرجة [5]، وهذا ما يستدعي إيقاف بعض الأدوية أو تعديل الجرعات بشكل كبير، مما قد يؤثر سلباً على نتائج العلاج [6]. وتزداد هذه الاحتمالية في الحالات التي تتضمن جرعات مرتفعة أو علاجاً طويل الأمد بالمضادات الحيوية، أو حالات القصور الكلوي، أو الاستخدام المتزامن لأدوية أخرى سامة للكلية [7]. ولذلك، يعد البحث عن عوامل لوقاية الكلية، قادرة على تخفيف الآثار السامة للمركبات الدوائية دون التأثير على أهدافها العلاجية، أمراً شديد الأهمية في البحوث الدوائية والسريرية الحديثة [8].

تُعد المضادات الحيوية من فئة الأمينوغليكوزيدات، مثل الأميكاسين amikacin، عوامل فعالة قاتلة للبكتيريا لعلاج الإنتانات البكتيرية الشديدة وخاصةً سلبيات الغرام. لقد أصبح استخدامها السريري محدوداً بسبب سميتها الكلوية المعروفة، والتي تعتمد على الجرعة dose–dependent، وتحدث لدى ما يصل إلى 10–25% من المرضى المعالجين [9]. أدى هذا لاستخدام الأميكاسين في البحوث ما قبل السريرية لإنشاء نموذج حيواني موثوق للأذية الكلوية الناتجة عن الأدوية. تتضمن الآلية السمية الناتجة عن الأميكاسين تراكمه بشكل تفضيلي preferential داخل خلايا النبيبات الكلوية القريبة عبر الامتصاص الخلوي، مما يؤدي إلى خلل في وظيفة الليزوزومات، والإجهاد التأكسدي oxidative stress، وفي النهاية تموت وتنخر النبيبات الكلوية [10]. ونظراً لمحدودية العلاجات التقليدية، يتزايد الاهتمام بالتركيبات العشبية التي يعتقد أنها تتمتع بخصائص وقائية للكلية [11].

يوري ستون® هو دواء محلي الصنع، عبارة تركيبة عشبية متعددة مصممة خصيصاً لعلاج اضطرابات المسالك البولية والحصيات، تحتوي على مستخلصات من العرعر الشائع *Juniperus Communis*، وعنب الدب *Uva Ursi*، وذيل الحصان *Equisetum arvense*، والخلة *Ammi visnaga* [12]. يساهم كل مكون بخصائص علاجية معينة: عنب الدب غني بالأربوتين arbutin، مما يوفر تأثيرات مطهرة قوية للمسالك البولية [13]؛ ويعمل العرعر الشائع وذيل الحصان كمدرات طبيعية للبول تحسن تدفق البول وتساعد على طرد السموم [14]؛ وتحتوي الخلة على الخلين khellin والفيسناجين visnagin، اللذين يمارسان تأثيرات مضادة للتشنج على المسالك البولية [15]. وقد

استخدمت هذه النباتات في الطب الشعبي لعلاج حصيات المسالك البولية وحالات الإنتان في الجهاز البولي بسبب مكوناتها المضادة للأكسدة بحيث تعادل أنواع الأكسجين التفاعلية وتثبت بيئة النبيبات الكلوية، والمضادة للالتهابات بحيث تقلل من الأذية النسيجية، وذلك فضلاً عن التأثير المدر بحيث تخفف من تركيز السموم داخل النبيبات الكلوية [13–15]. وبالتالي، قد يخفف دواء يوري ستون®، من خلال هذه الآليات التآزرية، من التغيرات الكيميائية الحيوية والأذية البنيوية الناتجة عن المضادات الحيوية من فئة الأمينوغليكوزيدات.

أما دواء رواتينكس® فهو مكون من التربينات terpenes، واستخدم كعلاج فعال في علاج حصيات الكلية والتهابات المسالك البولية المختلفة. تتكون تركيبته من مزيج متآزر من سبعة من أحاديات التربين: ألفا–بينين α-pinene، وبيتا–بينين β–pinene، وكامفين camphene، وسينيول cineol، وبورنيول borneol، وأنيثول anethole، وفينشون fenchone [16]. من المعروف أن هذه المركبات تعزز إدرار البول، وتظهر خصائص مسكنة للألم، ولها تأثيرات قوية مضادة للتشنج على العضلات الملساء في الجهاز البولي [17]. وثبت أن دواء رواتينكس® يحسن من التروية الدموية للكلية أيضاً [18]. يعتقد أن أحاديات التربين الموجودة في تركيبته تمتلك تأثيرات مثبتة للأغشية وقدرة على تعديل الاستجابة الخلوية للإجهاد التأكسدي والالتهاب والتموت الخلوي [19]. نظراً لخصائصه الدوائية المتعددة، من المفترض أن يوفر رواتينكس® وقاية قوية ضد الأضرار الكيميائية الحيوية والنسيجية المرضية المرتبطة بتناول الأميكاسين.

بناءً على ما تقدم، تهدف دراستنا إلى تقييم الأثر الوقائي المحتمل لكل من مستحضري يوري ستون® ورواتينكس® على السمية الكلوية المحدثة بالأميكاسين في الأرانب. سيتم تقييم الوظيفة الكلوية من خلال تحديد مستويات الكرياتينين واليوريا في دم الأرانب. كما ستجرى دراسة تشريحية مرضية على الكلية للحصول على تقييم مجهري دقيق للبنى التشريحية الكلوية.

## 2. مواد البحث وطرائقه

### 1.2. حيوانات التجربة

تم شراء 24 أرنباً من مزرعة خاصة في مدينة حماه، يتراوح وزنها بين 1.5–2 kg. وقبل بدء التجربة مُنحت الحيوانات فترة تأقلم (acclimation) لمدة أسبوع في كلية الصيدلة بالجامعة الوطنية الخاصة.

وُضعت الأرانب في مجموعات (ستة أرانب في كل مجموعة) في ظروف شبه ثابتة: الرطوبة (60±10%)، ودرجة حرارة (25±2°C)، ودورة ضوء/ظلام (12/12 ساعة). تم توفير المياه النقية والطعام للحيوانات طوال فترة التجربة. اتبعت الدراسة "دليل رعاية واستخدام حيوانات المختبر الصادر عن المعاهد الوطنية الأمريكية للصحة" (منشورات المعاهد الوطنية للصحة رقم 85–23، المنقحة عام 2011). وقد بذلت كل الجهود الممكنة لتقليل معاناة الحيوانات وتقليل عدد الحيوانات المستخدمة.

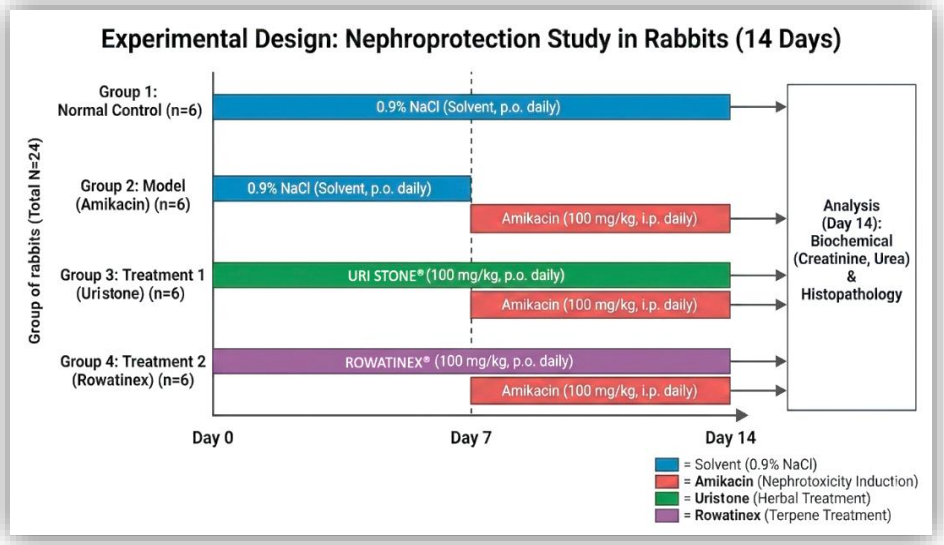
**2.2. الأدوية والمواد الكيميائية**

تم شراء الأدوية (يوري ستون®، محلي، مختبرات شرق المتوسط) و (رواتنكس®، مستورد، شركة ROWA) واستُخدم المحلول الملحي (NaCl 0.9%) لإذابة الأدوية المختبرة. وأعطي كل من الدوائين للأرانب عن طريق الفم. كما تم شراء حقن (أميكاسين® شركة ابن حيان)، وهي معدة للإعطاء في البريتوان.

**3.2. تصميم التجربة والقياسات المجراة**

قُسمت الأرانب الأربع والعشرين عشوائياً إلى أربع مجموعات (ن = 6 في كل مجموعة) بواسطة مساعد فني، غير مشارك في التحليل، وكانت المجموعات الأربع كما يلي: (1) المجموعة الشاهدة الطبيعية (CTRL): أُعطي كل أرنب 1 ml من المحلول الملحي عبر الفم يومياً لمدة 14 يوماً؛ (2) المجموعة المرضية (AMK): أُعطي كل أرنب 1 ml من المحلول الملحي عبر الفم يومياً لمدة 7 أيام ثم أميكاسين (100 mg/kg، عن طريق البريتوان) لمدة 7 أيام؛ (3) مجموعة يوري ستون® (URI): أُعطي كل أرنب يوري ستون® (100 mg/kg، عن طريق الفم) يومياً لمدة 14 يوم وأميكاسين (100 mg/kg، عن طريق البريتوان) لمدة 7 أيام (آخر 7 أيام من الـ 14 يوم)؛ (4) مجموعة رواتنكس® (ROWA): أُعطي كل أرنب رواتنكس® (100 mg/kg، عن طريق الفم) يومياً لمدة 14

يوم وأميكاسين (100 mg/kg، عن طريق البريتوان) لمدة 7 أيام (آخر 7 أيام من الـ 14 يوم). يوضح **الشكل (1)** تصميم التجربة.




**الشكل (1): تصميم التجربة.**

في اليوم التالي (اليوم 15)، الساعة 8:00 صباحاً، تم سحب عينات دموية (1 ml) بحالة الصيام من كل أرنب وتم إرسال هذه العينات إلى مختبر (د. محمد صادق علواني) في مدينة حماه. تم طلب قياس مستويات الكرياتينين واليوريا الصياميين (بواسطة جهاز مقياس الطيف الضوئي spectrophotometer) لدى الأرانب. في البداية تم تثقيل الدم تحت سرعة 4000 ولمدة 10 دقائق للحصول على المصل.

تم استخدام عدة (kits) معايرة لكل من الكرياتينين واليوريا (شركة Erba Manheim). باختصار، لقياس اليوريا، يسحب الكاشف (reagent) الذي يحتوي على اليورياز و NADH باستخدام ماصة (micropipette) ويوضع في أنابيب اختبار (كوفيتات) للعينة الفارغة (blank)، والعيارية (standard)، والعينة (sample)، ثم يضاف الماء المقطر، والمحلول العياري، وعينة المصل على

الترتيب. بعد المزج والحضن عند 37 درجة مئوية، تقاس قيمة الامتصاصية (absorbance) عند 340 nm، حيث يتناسب انخفاض الامتصاصية مع تركيز اليوريا. تستخدم العلاقة التالية في الحساب:

**تركيز** عينة **(mmol/l)** = (**الامتصاصية** عينة/ **الامتصاصية** عياري) * **تركيز** عياري

أما لقياس الكرياتينين، فيسحب كاشف البيكرات القلوي (alkaline picrate) باستخدام ماصة ويوضع في أنابيب اختبار (كوفيتات) للمحلول العياري والعينة، ثم يضاف المحلول العياري والمصل. بعد المزج، تقاس قيمة الامتصاص عند 510 نانومتر في نقطتين زمنيتين محددتين (30 و90 ثانية)، ويحسب معدل تغير الامتصاص (ΔA/min) لتحديد تركيز الكرياتينين. تستخدم العلاقة:

**ΔA/min**= (**الامتصاصية** الزمن الثاني **– الامتصاصية** الزمن الأول)/ **الفاصل الزمني (دقيقة)**

ثم نعوض في العلاقة:

**تركيز العينة (mg/dl)** = (**ΔA** عينة/**ΔA** عياري)* **تركيز العياري**

بعد ذلك، تم اختيار أرنب من كل مجموعة عشوائياً وتخديره باستخدام الفينوباربيتال. ثم استئصال الكليتين لكل منها ووضعها في محلول فورمالين 10% بهدف إرسالها لمختبر التشريح المرضي (مختبر د. أحمد زاهي الشواف) في مدينة حماه، وهناك سيتم أخذ شرائح منها مع وضع صباغ الهيماتوكسيلين والأيوزين (H&E) ثم فحصها بالمجهر الكهربائي تحت تكبير x40، كما سيتم تحديد الدرجة النسيجية scoring أيضاً.

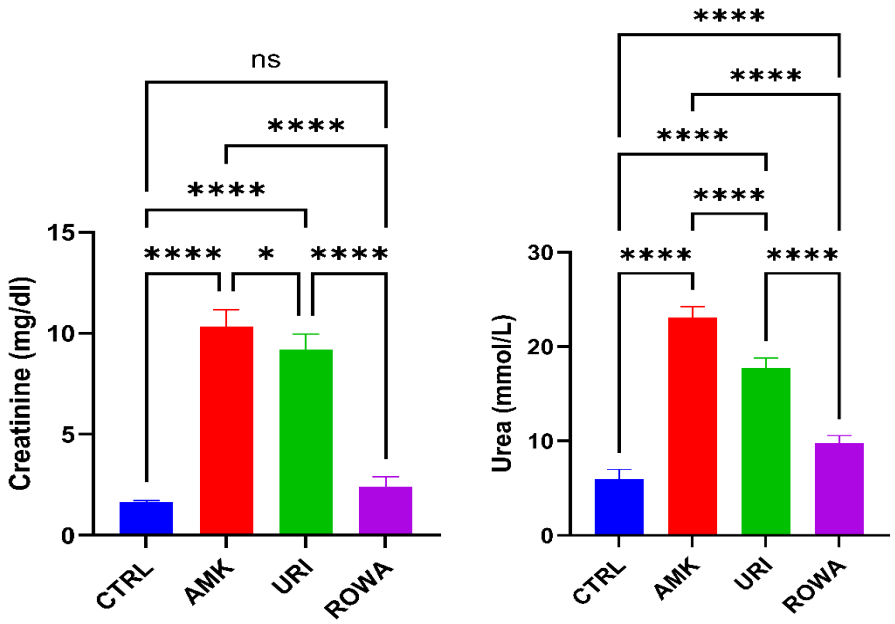
### 4.2. التحليل الإحصائي

تم تمثيل البيانات بـ (المتوسطات والانحراف المعياري). لتحليل البيانات، أجري تحليل التباين أحادي الاتجاه (one–way ANOVA) متبوعاً باختبار توكي للمقارنة (Tukey's post–hoc test). أجري التحليل الإحصائي الوصفي وأنشئت الأشكال بناءً على الاختبارات السابقة باستخدام برنامج (GraphPad Prism v10). وكان مستوى الدلالة المعتمد: P = 0.05.

## 3. النتائج

### 1.3. مستويات الكرياتينين واليوريا

أدى إعطاء الأميكاسين (مجموعة AMK) إلى ارتفاع ملحوظ في مستويات الكرياتينين واليوريا في الدم، حيث ارتفع الكرياتينين واليوريا بمقدار 6.3 و4 أضعاف تقريباً، على الترتيب، عند المقارنة بالمجموعة الشاهدة (CTRL). وقد خفف العلاج بمستحضر يوري ستون® (URI) من هذا الارتفاع، حيث انخفضت مستويات الكرياتينين واليوريا بنسبة 11.3% و 23% تقريباً، على الترتيب، مقارنةً بالمجموعة المرضية (AMK). بالإضافة لذلك، أظهر العلاج بدواء رواتينكس® (ROWA) تأثيراً وقائياً أكثر وضوحاً، حيث خفض مستويات الكرياتينين واليوريا في الدم بشكل ملحوظ بنسبة 76.7% و57.4% تقريباً على التوالي، مقارنةً بمجموعة (AMK).

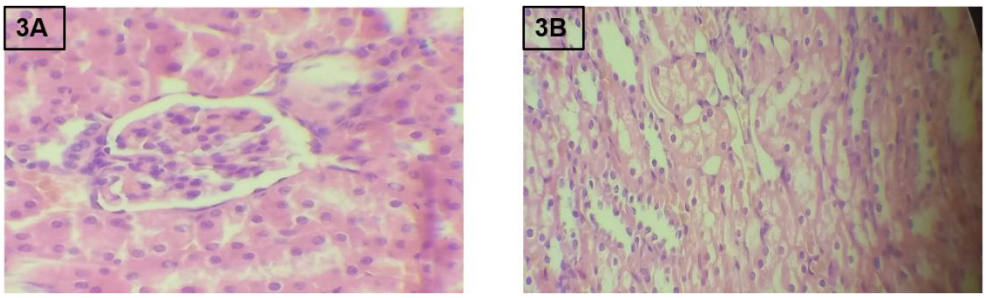



**الشكل (2): مقارنة دواء رواتنكس® (100 mg/kg لمدة 14 يوماً، عن طريق الفم) بدواء يوري ستون ® (100 mg/kg لمدة 14 يوماً، عن طريق الفم) على مستويات الكرياتينين واليوريا في السمية الكلوية المحدثة بالأميكاسين (100 mg/kg لمدة 7 أيام، عن طريق البريتوان) لدى الأرانب.**

تمثل كل مجموعة المتوسط ± الانحراف المعياري (ن = 6) لمستويات الكرياتينين (يسار) واليوريا (يمين). أُجري التحليل الإحصائي باستخدام تحليل التباين one–way ANOVA، متبوعاً باختبار المقارنة المتعددة لتوكي Tukey's test، مع معايير الدلالة الإحصائية التالية: ns ليس ذو دلالة إحصائية، * ذو دلالة إحصائية عند $P < 0.05$، ** ذو دلالة إحصائية عند $P < 0.01$، *** ذو دلالة إحصائية عند $P < 0.001$، و**** ذو دلالة إحصائية عند $P < 0.0001$.

### 2.3. التشريح المرضي لنسيج الكلية

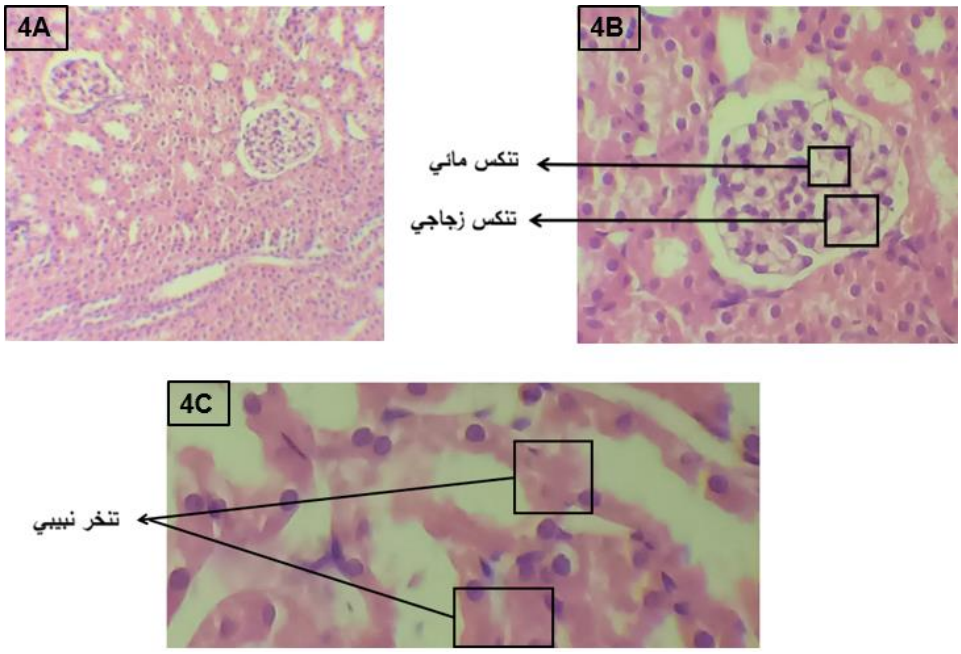
يوضح **الشكل 3**، من خلال فحص المقطع الطولي لكلية أرنب الشاهد (CTRL) تحت عدسة جسمية (40X)، بأن: الكلية خالية من أي نزف، التهاب، تنكس مائي (hydropic degeneration)، أو تنكس زجاجي (hyaline degeneration)، لا في الكبيبة (**3A**) ولا في النبيبات القاصية أو الدانية (**3B**).




**الشكل (3): يظهر كبيبة (3A) ونبيبات (3B) من مقطع طولي لكلية أرنب من المجموعة الشاهدة CTRL (40X).**

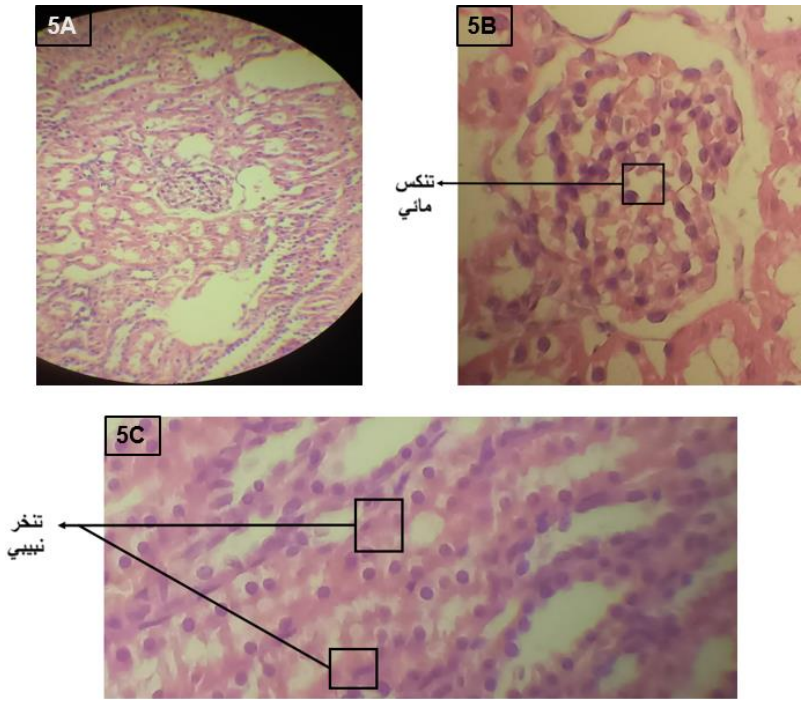
يوضح **الشكل 4** أدناه، من خلال فحص المقطع الطولي (**4A**) لكلية أرانب المجموعة المرضية (AMK) بعدسة جسمية (40X)، ما يلي: خلو العينة من أي التهاب أو نزيف، تعاني الكبيبة من تنخر وتنكس مائي وزجاجي بشكل شديد (**4B**). يوجد تنخر متوسط الشدة في النبيبات الدانية

وتنخر شديد في الأنابيب القاصية (**4C**). (مع ملاحظة أن الخلايا التي تعاني من تنخر تكون بدون نوى، وأن التنكس الزجاجي حالة متقدمة من التنكس المائي).



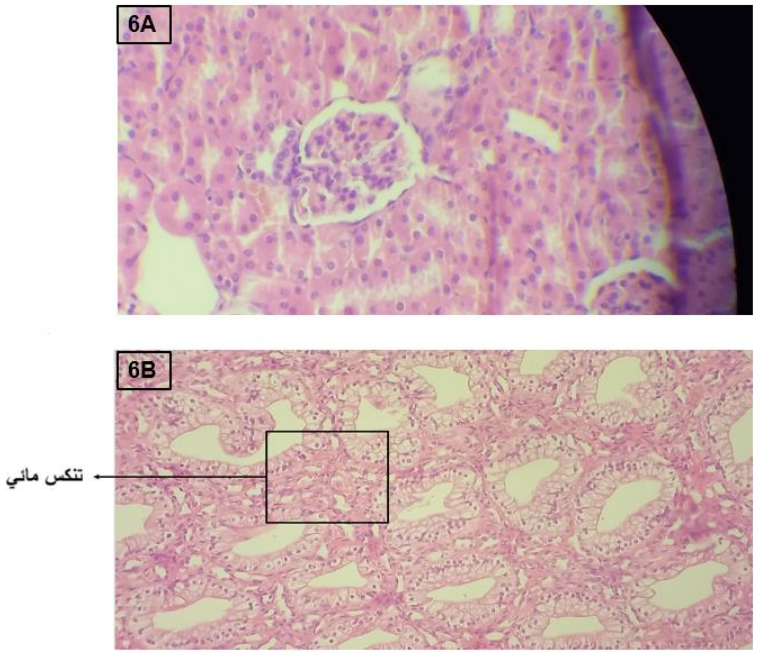

**الشكل (4): يظهر مقطع طولي بتكبير (4X) (4A)، وكبيبة (4B) ونبيبات (4C) من مقطع طولي لكلية أرنب من المجموعة المرضية AMK (40X).**

كما نرى في **الشكل 5** أدناه، من خلال فحص المقطع الطولي (**5A**) لكلية أرانب المجموعة العلاجية الأولى (URI) تحت عدسة جسمية (40X)، ما يلي: لا يوجد نزف أو أي التهاب، يظهر تنخر متوسط الشدة بالكبيبة بالإضافة إلى تنكس مائي متوسط الشدة (**5B**)، مع تنخر متوسط الشدة بالنبيبات القاصية والدانية (**5C**).




**الشكل (5): يظهر مقطع طولي بتكبير (4X) (5A)، وكبيبة (5B) ونبيبات (5C) من مقطع طولي لكلية أرنب من المجموعة العلاجية الأولى URI (40X).**

يبين **الشكل 6** أدناه، من خلال فحص المقطع الطولي لكلية أرانب المجموعة العلاجية الثانية (ROWA) تحت عدسة جسمية (40X) ما يلي: خلوها من الالتهاب والنزف، لا يوجد أي تنخر لا بالكبيبة **(6A)** ولا النبيبات **(6B)**، يوجد فقط تنكس مائي خفيف بالنبيبات الدانية وشديد بالنبيبات القاصية **(6B)**.




**الشكل (6): يظهر كبيبة (6A) ونبيبات (6B) من مقطع طولي لكلية أرنب من المجموعة العلاجية الثانية ROWA (40X).**

**الجدول (1): يمثل متوسط الدرجة scoring النسيجية التي تلخص مجموعات التجربة.**

| المعيار التشريحي | المجموعة | CTRL (الشاهدة) | AMK (المرضية) | URI (العلاجية 1) | ROWA (العلاجية 2) |
|---|---|---|---|---|---|
| النزف | | – | – | – | – |
| الالتهاب | | – | – | – | – |
| تنخر النبيبات الدانية | | – | ++ | ++ | – |
| تنخر النبيبات القاصية | | – | +++ | ++ | – |
| تنخر الكبيبات | | – | +++ | ++ | – |
| تنكس مائي وزجاجي للكبيبات | | – | +++ | ++ | – |
| تنكس مائي للنبيبات الدانية | | – | ++ | ++ | + |
| تنكس مائي للنبيبات القاصية | | – | +++ | ++ | +++ |

## 4. المناقشة

في دراستنا، أدى إعطاء الأميكاسين لأرانب التجربة لإحداث حالة من السمية الكلوية، تميّزت بارتفاعات ملحوظة في مستويات الكرياتينين واليوريا في الدم، وتؤكد ذلك الموجودات النسيجية المرضية التي تشير أيضاً للأذية الكلوية، ومنها التنخر في الكبيبة والنبيب الكلوي الداني والقاصي وحدوث التنكس بنوعيه المائي والزجاجي. ومن الناحية الوقائية، أدى العلاج المسبق بالمستحضرين النباتيين إلى تخفيف هذه السمية، ولكن حقق رواتنكس® تحسناً في المؤشرات الكيميائية الحيوية والنسيجية بشكل أكبر بكثير مقارنةً بـ يوري ستون®.

يعود التأثير السمي الكلوي للأمينوغليكوزيدات، ومن ضمنها الأميكاسين، إلى أذية خلايا الأنابيب الكلوية الدانية الناتجة عن تراكم الدواء وما يتبعها من إجهاد تأكسدي وتموت خلوي مبرمج [20]. تتوافق نتائجنا، التي تُظهر ارتفاعاً ملحوظاً في مستويات الكرياتينين واليوريا في الدم، إلى جانب الآفات النسيجية المرضية كالتنخر النبيبي والتنكس المائي والتنكس الزجاجي، مع العديد من النماذج التجريبية السابقة [21–23] مما يؤكد صحة نموذجنا المستحدث للسمية الكلوية.

كشف التحليل النسيجي المرضي لأنسجة الكلية بعد إعطاء الأميكاسين عن أذية نبيبية ملحوظة، كما لوحظ وجود تنكس مائي شديد وتكوّن فجوات في الخلايا الظهارية الأنبوبية. وشملت الملاحظات الأخرى حدوث التنكس الزجاجي، وتنخر النبيبات، وتكوّن قوالب بروتينية داخل تجويف الأنابيب. وتُعد هذه النتائج سمة مميزة للتنخر النبيبي الحاد الناتج عن الأمينوغليكوزيدات [24].

يمكن أن تعزى الوقاية الكلوية الخفيفة التي يوفرها يوري ستون® إلى التأثيرات الدوائية المجتمعة لمكوناته النباتية. يتميز نبات العرعر الشائع (Juniperus communis) بخصائص مدرة للبول ومضادة للأكسدة، مما قد يعزز إزالة السموم ويخفف من الإجهاد التأكسدي [25]. يحتوي عنب الدب (Arctostaphylos uva–ursi) على الأربوتين، المعروف بتأثيراته المطهرة والمضادة للالتهابات في المسالك البولية [26]. يستخدم نبات ذيل الحصان (Equisetum arvense) بسبب خصائصه المدرة

للبول وقدرته على ترميم الأنسجة [27]، بينما يظهر نبات الخلة (Ammi visnaga) خصائص مرخية للعضلات الملساء، مما قد يحسن تدفق الدم الكلوي [28]. وقد دعمت دراسات سابقة أجريت على مكوناته الفردية دورها في حماية أنسجة الكلية من الأضرار الكيميائية [29–31]، ولكن ذكرت بعض الدراسات أن الخلاصة المائية للخلة أدت إلى مفاقمة السمية الكلوية [32] وهو ما قد يؤدي لتأثير متضاد antagonism، وبالتالي يفسر التحسن الخفيف فقط الذي لاحظناه في دراستنا.

قد يعود التأثير الفعال لـ رواتنكس® في الوقاية الكلوية على الأرجح إلى تركيبته المحددة من الهيدروكربونات التربينية الطيارة والتي تعرف بخصائصها القوية المضادة للالتهابات والأكسدة والتشنج [33–34]. وقد ثبت أن هذه المركبات تحسن الدورة الدموية الدقيقة في الكلية، وتقلل من إنتاج السيتوكينات الالتهابية، وتزيل الجذور الحرة [16]، وبالتالي تقاوم بشكل مباشر المسارات الرئيسية لسمية الأمينوغليكوزيدات. تشير دراسات سابقة إلى أن دواء رواتينكس® يقلل من الأذية الكلوية لأسباب أخرى مثل الاعتلال الكلوي السكري [19،35] وكانت النتائج العلاجية مشابهة لنتائجنا من حيث الانخفاض الملحوظ في مستويات الكرياتينين واليوريا في الدم والتعافي النسيجي بعد العلاج بـ رواتينكس®.

## 5. الخاتمة والتوصيات

تعطي هذه الدراسة دلائل تجريبية تثبت أن كلاً من يوري ستون® وروانتكس® لديهما تأثيرات وقائية ضد السمية الكلوية المحدثة بالأميكاسين، مع تفوق رواتنكس® بشكل كبير في الفعالية. تشير النتائج إلى إمكانية استخدام رواتنكس® كعامل وقائي مفضل في الأنظمة العلاجية التي تتضمن الأمينوغليكوزيدات.

بناءً على هذه النتائج، يوصى بأن تتضمن الأبحاث المستقبلية دراسات مفصلة حول الحركية الدوائية والديناميكية الدوائية لتوضيح آليات التأثير الدقيقة والجرعات المثالية. إضافةً إلى ذلك، من المهم إجراء دراسات ما قبل سريرية طويلة الأمد متبوعة بتجارب سريرية لتأكيد هذه النتائج الواعدة وترجمتها إلى تطبيقات سريرية عملية للمرضى المعرضين لخطورة السمية الكلوية عند علاجهم بمركبات الأمينوغليكوزيدات.

## 6. المراجع العلمية

[1] Gounden, V., Bhatt, H., & Jialal, I. (2024). Renal function tests. In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing.

[2] Salazar, J. H. (2014). Overview of urea and creatinine. *Laboratory medicine*, *45*(1), e19-e20.

[3] Sales, G. T. M., & Foresto, R. D. (2020). Drug-induced nephrotoxicity. *Revista da Associação Médica Brasileira*, *66*, s82-s90.

[4] Perazella, M. A. (2009). Renal vulnerability to drug toxicity. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, *4*(7), 1275-1283.

[5] Cui, Y., Yang, Y., Lei, W., Lang, X., & Chen, J. (2021). The clinicopathological features of drug-induced acute kidney injury—a single-center retrospective analysis. *Annals of Translational Medicine*, *9*(5), 400.

[6] Cox, Z. L., McCoy, A. B., Matheny, M. E., Bhave, G., Peterson, N. B., Siew, E. D., ... & Peterson, J. F. (2013). Adverse drug events during AKI and its recovery. *Clinical journal of the American Society of Nephrology*, *8*(7), 1070-1078.

[7] Morales-Alvarez, M. C. (2020). Nephrotoxicity of antimicrobials and antibiotics. *Advances in chronic kidney disease*, *27*(1), 31-37.

[8] Shyam, M., Pal, A., Dey, D., Sharma, V., Wadhwa, J., Srirangan, P., & Prince, S. E. (2025). Natural Compounds as Nephroprotective Agents:

Therapeutic Potential Against Drug- Induced Kidney Injury. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, *39*(12), e70649.

[9] Paquette, F., Bernier-Jean, A., Brunette, V., Ammann, H., Lavergne, V., Pichette, V., ... & Bouchard, J. (2015). Acute kidney injury and renal recovery with the use of aminoglycosides: a large retrospective study. *Nephron*, *131*(3), 153-160.

[10] Kara, A., Cetin, H., Oktem, F., Metin Ciris, I., Altuntas, I., & Kaya, S. (2016). Amikacin induced renal damage and the role of the antioxidants on neonatal rats. *Renal failure*, *38*(5), 671-677.

[11] Tienda-Vázquez, M. A., Morreeuw, Z. P., Sosa-Hernández, J. E., Cardador-Martínez, A., Sabath, E., Melchor-Martínez, E. M., ... & Parra-Saldívar, R. (2022). Nephroprotective plants: a review on the use in pre-renal and post-renal diseases. *Plants*, *11*(6), 818.

[12] LEM pharma مختبرات شرق المتوسط | Hama | Facebook.

[13] Shamilov, A. A., Bubenchikova, V. N., Chernikov, M. V., Pozdnyakov, D. I., Garsiya, E. R., & Larsky, M. V. (2021). Bearberry (Arctostaphylos uva-ursi (L.) Spreng.): chemical content and pharmacological activity. *Journal of Excipients & Food Chemicals*, *12*(3).

[14] Bag, A., Bhattacharyya, S., & Chattopadhyay, R. (2008). Medicinal plants and urinary tract infections: An update. *Pharmacognosy Reviews*, *2*(4), 277.

[15] Khalil, N., Bishr, M., Desouky, S., & Salama, O. (2020). Ammi visnaga L., a potential medicinal plant: A review. *Molecules*, *25*(2), 301.

[16] Danesh, K., Daneshamouz, S., & Karimzadeh, I. (2025). A systematic review on the efficacy of Rowatinex® and Renotinex® in the management of adults' urolithiasis. *Research Journal of Pharmacognosy*, *12*(3), 77-92.

[17] Bach, T. (2010). Preclinical and clinical overview of terpenes in the treatment of urolithiasis. *European Urology Supplements*, *9*(12), 814-818.

[18] Ebadollahi-Natanzi, A., & Arab-Rahmatipourb, G. (2022). The Concomitant Use of Camel Thorn Distillate and Rowatinex Drug for Facilitating Kidney Stones Removal. *Medbiotech Journal*, *6*(2).

[19] Motawi, T. K., Ahmed, S. A., Hamed, M. A., El-Maraghy, S. A., & Aziz, W. M. (2019). Melatonin and/or Rowatinex attenuate streptozotocin-induced diabetic renal injury in rats. *Journal of Biomedical Research*, *33*(2), 113.

[20] Hlail, A. T., Faraj, H. R., & Abdulredha, W. S. (2020). The protective effect of Omega3 against amikacin-induced nephrotoxicity in rats. *Syst Rev Pharm*, *11*(9), 110-117.

[21] Abd Ali, A. R., & Ismail, S. H. (2012). The protective effect of honey against amikacin-induced nephrotoxicity in rats. *Iraqi Journal of Pharmaceutical Sciences*, *21*(2), 85-93.

[22] Asci, H., Saygin, M., Cankara, F. N., Bayram, D., Yesilot, S., Candan, I. A., & Ilhan, I. (2015). The impact of alpha-lipoic acid on amikacin-induced nephrotoxicity. *Renal failure*, *37*(1), 117-121.

[23] Abdel Fattah, A., & Gaballah, I. (2020). Possible protective potential of atorvastatin and black seed (nigella sativa) oil in amikacin induced nephrotoxicity in adult male albino rats. *The Egyptian Journal of Forensic Sciences and Applied Toxicology*, *20*(3), 55-65.

[24] Fauzi, A., Titisari, N., & Mellisa, V. (2020, March). Gentamicin nephrotoxicity in animal model: study of kidney histopathology and physiological functions. In *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science* (Vol. 465, No. 1, p. 012005). IOP Publishing.

[25] Bais, S., Gill, N. S., Rana, N., & Shandil, S. (2014). A phytopharmacological review on a medicinal plant: Juniperus communis. *International scholarly research notices*, *2014*(1), 634723.

[26] Bhalla, M., Mittal, R., Kumar, M., & Kushwah, A. S. (2022). Pharmacological Aspects of a Bioactive Compound Arbutin: A Comprehensive Review. *Biointerface Res. Appl. Chem*, *13*, 119.

[27] Al-Snafi, A. E. (2017). The pharmacology of Equisetum arvense-A review. *IOSR Journal of Pharmacy*, *7*(2), 31-42.

[28] Vanachayangkul, P. (2008). *Ammi visnaga L. for the prevention of urolithiasis* (Doctoral dissertation, university of Florida).

[29] Lin, T. C., Lu, C. W., Chang, K. F., & Lee, C. J. (2022). Juniperus communis extract ameliorates lipopolysaccharide- induced acute kidney injury through the adenosine monophosphate–activated protein kinase pathway. *Food Science & Nutrition*, *10*(10), 3405-3414.

[30] Emadi, E., Pouramir, M., Ghasemi-Kasman, M., Feizi, F., Halalkhor, S., & Moghadamnia, A. A. (2021). Arbutin attenuates nephrotoxicity induced by gentamicin. *Avicenna Journal of Phytomedicine*, *11*(3), 210.

[31] Boeing, T., Tafarelo Moreno, K. G., Gasparotto Junior, A., Mota da Silva, L., & de Souza, P. (2021). Phytochemistry and pharmacology of the genus Equisetum (Equisetaceae): A narrative review of the species with therapeutic potential for kidney diseases. *Evidence‐Based Complementary and Alternative Medicine*, *2021*(1), 6658434.

[32] Eid, W. S., & Sultan, R. O. (2022). Effect of Ammi visnaga seed aqueous extract on experimental pyelonephritis caused by Escherichia coli in albino rats. *Biochemical & Cellular Archives*, *22*(2).

[33] Will, E. J., Bell, G. D., Taylor, M., Richmond, C., Middleton, A., Johnson, N., & Dhillon, B. (1981). Natural Volatile Oils in the Management of Renal Calcium Stone Disease. In *Urolithiasis: Clinical and Basic Research* (pp. 293-296). Boston, MA: Springer US.

[34] Kulkarni, P., Yeram, P. B., & Vora, A. (2024). Terpenes in the management of chronic kidney disease. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, *397*(9), 6351-6368.

[35] Motawi, T. K., Ahmed, S. A., Hamed, M. A., El-Maraghy, S. A., & Aziz, W. M. (2016). Combination of melatonin and certain drugs for treatment of diabetic nephropathy in streptozotocin-induced diabetes in rats. *Diabetology international*, *7*(4), 413-424.